



## ВЛИЯНИЕ ИЗБЫТОЧНОГО БАКТЕРИАЛЬНОГО РОСТА В ТОНКОЙ КИШКЕ НА ТЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА

*Бордин Д. С., Осипенко Ю. В., Винокурова Л. В., Дубцова Е. А.*

ГУ Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии ДЗ, Москва

*Бордин Дмитрий Станиславович*  
*dbordin@mail.ru*

### РЕЗЮМЕ

В обзоре представлены данные о клинико-патогенетическом значении сочетания хронического панкреатита (ХП) и синдрома избыточного бактериального роста (СИБР), влиянии последнего на клиническую картину ХП, выраженность внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы и эффективность ферментозаместительной терапии. Показано, что СИБР способствует прогрессированию ХП. Рассмотрены методы диагностики СИБР. Отмечено, что выявление и коррекция СИБР обязательны в комплексной терапии больных ХП.

**Ключевые слова:** хронический панкреатит; синдром избыточного бактериального роста.

### SUMMARY

The survey provides data on the clinical and pathogenetic significance of the combination of chronic pancreatitis (CP), and bacterial overgrowth syndrome (BOS), impact on the clinical picture of HP, the severity of exocrine pancreatic insufficiency and enzyme replacement therapy effectiveness. It is shown that BOS contributes to HP progression. Discussed the diagnosis methods of BOS. It is noted that the detection and correction of BOS required in the treatment of patients with CP.

**Keywords:** chronic pancreatitis, bacterial overgrowth syndrome.

**Х**ронический панкреатит (ХП) — группа хронических заболеваний поджелудочной железы (ПЖ) различной этиологии, воспалительной природы, характеризующихся болью в животе, развитием необратимых структурных изменений паренхимы и протоков, замещением их соединительной (фиброзной) тканью и развитием вследствие этого экзокринной и эндокринной панкреатической недостаточности [1].

В основе патогенеза ХП лежит несоответствие возросшей панкреатической секреции (при приеме алкоголя, пищевых продуктов, чрезмерно стимулирующих секрецию ПЖ и др.) и оттока панкреатического секрета в двенадцатиперстную кишку (при патологии фатерова сосочка, дуоденальной гипертензии, образовании белковых «пробок» под воздействием алкоголя и т. д.), следствием чего являются интрапанкреатическая активация ферментов и аутолиз ткани

ПЖ. Этому способствуют нарушения механизмов активации и инактивации трипсина (дестабилизация лизосом и зимогенных гранул ацинарных клеток под воздействием алкоголя и его метаболитов, заброс в панкреатические протоки желчи и др.). Избыточный синтез белков внеклеточного матрикса, связанный с активацией звездчатых клеток ПЖ цитокинами при воспалительном некрозе паренхимы ПЖ (концепция последовательного некроза и фиброза) или при прямом воздействии алкоголя, его метаболитов и окислительного стресса (невоспалительный механизм фиброза) приводит к развитию фиброза паренхимы. На фоне прогрессирующего фиброза и атрофии паренхимы ПЖ формируется и нарастает ее экзокринная и эндокринная недостаточность.

Ведущими в клинической картине ХП являются абдоминальный болевой синдром, синдромы экзокринной и эндокринной недостаточности ПЖ.

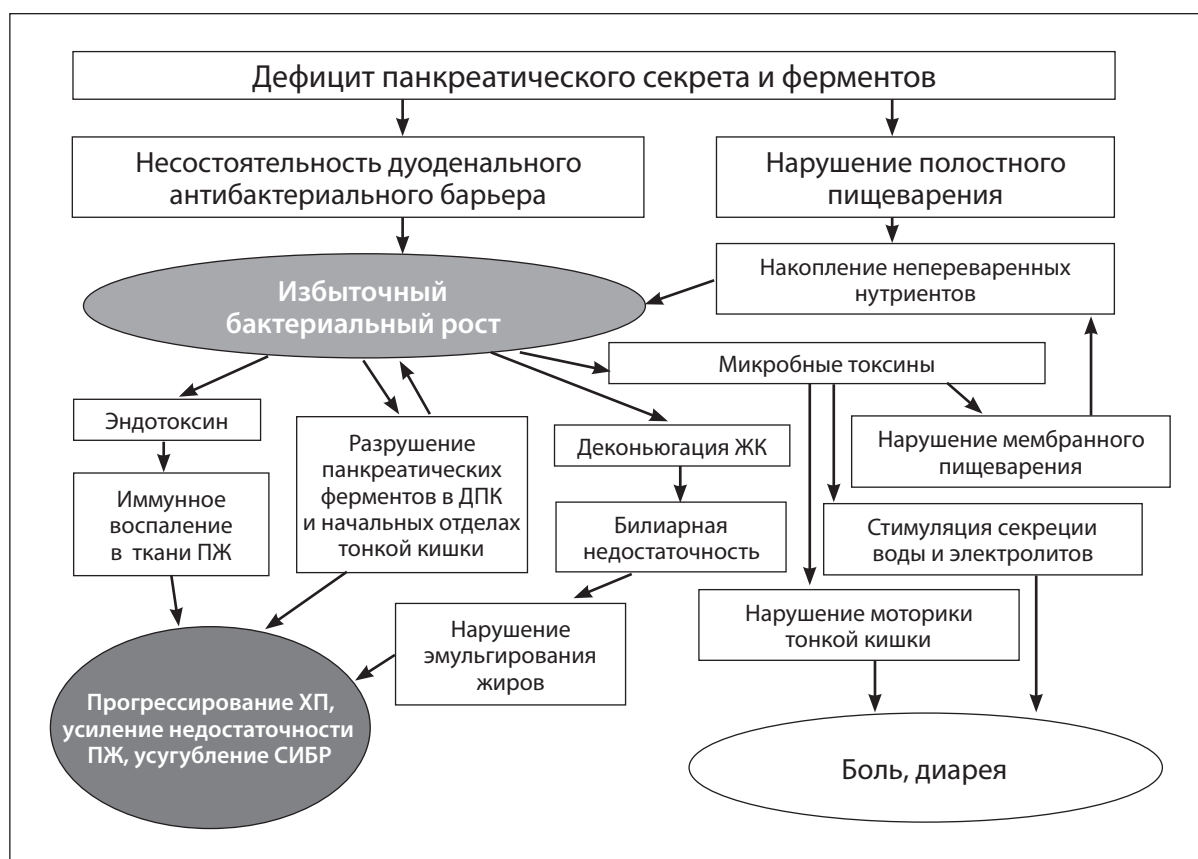


Рис. Патогенетическая связь хронического панкреатита и синдрома избыточного бактериального роста.

Принято выделять несколько групп причин абдоминальной боли при ХП. Ведущими из них являются воспалительный процесс в ткани ПЖ, сопровождаемый растяжением капсулы органа, периневральным воспалением, раздражением и /или сдавливанием нервных окончаний, и осложнения ХП. Среди последних наибольшее значение придают обструкции протоков, формированию крупных псевдокист, сдавливающих часть железы с усугублением микроциркуляторных нарушений, и стенозу нисходящего отдела двенадцатиперстной кишки. Помимо перечисленных факторов, болевой синдром может быть связан с проявлениями внешнесекреторной недостаточности ПЖ — метеоризмом, сопровождаемым повышением внутрикишечного давления, нарушениями моторики тонкой и толстой кишки, избыточным бактериальным ростом в тонкой кишке.

Поскольку первичная (абсолютная) экзокринная недостаточность развивается при утрате 90–95% объема ацинарной ткани ПЖ на поздних стадиях ХП, более часто наблюдается вторичная (относительная) недостаточность. При этом в двенадцатиперстную кишку (ДПК) поступает достаточное количество ферментов, однако они не принимают адекватного участия в пищеварении. Ее ведущими причинами являются [1]:

- инактивация панкреатических ферментов в ДПК при снижении рН ниже 5,5;
- нарушение смешивания ферментов с пищевым химусом вследствие моторных расстройств ДПК,

что наблюдается при асинхронизме секреции желчи и панкреатического сока, нарушениях гастродуоденального транспорта химуса;

- разрушение ферментов при избыточном бактериальном росте в тонкой кишке;
- нарушение выделения гастроинтестинальных гормонов при энтеропатиях (целиакия, болезнь Крона);
- нарушение эмульгации жиров, уменьшение активации и эффективности липазы при билиарной недостаточности (дефиците желчных кислот).

Очевидно, что эти же причины могут быть причиной неэффективности ферментной заместительной терапии, поэтому они требуют выявления и коррекции.

Из вышесказанного следует, что синдром избыточного бактериального роста (СИБР) при ХП является одной из причин абдоминального болевого синдрома и вторичной экзокринной недостаточности. Если учесть, что СИБР наблюдается у 40–44,7% больных ХП [2; 3], становится очевидным, что его диагностика и адекватное лечение являются необходимым условием обеспечения эффективности терапии ХП.

СИБР — это обсеменение проксимальных отделов тонкой кишки свыше  $10^5$  м. к. (КОЕ)/мл кишечного содержимого за счет условно патогенной микрофлоры, поступающей из верхних отделов

пищеварительного тракта (или верхних дыхательных путей) или вследствие ретроградной транслокации условно патогенных представителей микробиоты толстой кишки [4].

Существует ряд патогенетических механизмов связывающих ХП и СИБР (см. рис.). Пусковым является дефицит панкреатического секрета и ферментов, сопровождаемый как несостоятельностью дуоденального антибактериального барьера, так и нарушением полостного пищеварения. В результате в просвете кишки накапливаются непереваренные нутриенты, в первую очередь жиры, являющиеся субстратом для избыточного бактериального роста. Токсины условно патогенных микроорганизмов инактивируют мембранные ферменты щеточной каймы тонкой кишки, в результате нарушается мембранное пищеварение. Кроме того, микробные токсины через цАМФ-зависимый механизм стимулируют секрецию воды и электролитов в просвет кишки, вызывая секреторную диарею. Вторичное нарушение моторики тонкой кишки клинически проявляется болевым синдромом и диареей. Высокая осмолярность непереваренного кишечного содержимого приводит к осмотической диарее. Вследствие разрушения бактериями панкреатических ферментов в ДПК и начальных отделах тощей кишки усугубляется вторичная экзокринная недостаточность ПЖ. На фоне дефицита панкреатической липазы нарушается переваривание жира, что, с одной стороны, проявляется стеатореей, с другой — за счет уменьшения пула свободных жирных кислот, обладающих антибактериальным эффектом, усугубляет СИБР. Еще одним следствием контаминации тонкой кишки и ускоренного транзита кишечного содержимого является ранняя деконъюгация желчных кислот (ЖК), нарушение их энтерогепатической циркуляции, увеличение пула свободных желчных кислот в кале и развитие билиарной недостаточности [5; 6].

При билиарной недостаточности страдает эмульгирование жиров, уменьшается активация и эффективность липазы, усугубляя вторичную экзокринную недостаточность ПЖ и стеаторею. Кроме того, при билиарной недостаточности происходит уменьшение концентрации в крови холецистокинина и секретина, ведущее к снижению панкреатической секреции, включая уменьшение объема и концентрации бикарбонатов. Следствием этого является снижение pH в ДПК, усиление выраженности панкреатической недостаточности, усугубление СИБР, снижение абсорбции ЖК в кишечнике.

Существенную роль в развитии и течении ХП играют нарушения функциональной активности иммунокомпетентных клеток, в частности, Т-лимфоцитов-хелперов, продуцирующих цитокины. Последние образуют в организме универсальную биологическую коммуникационную систему, инициирующую и регулирующую воспалительные, иммунные, пролиферативные процессы, формирование фиброза [6; 7].

Следовательно, в возникновении и прогрессировании воспаления при ХП существенное значение придают нарушениям иммунного ответа. Одной из причин этих нарушений является СИБР [8]. Наибольшее значение придается повышенному синтезу и транслокации эндотоксина, который активирует иммунное воспаление в ткани ПЖ. Эндотоксин — специфический липополисахарид, который синтезируется бактериальной мембраной грамотрицательной флоры толстой кишки, главным образом кишечной палочки. Эндотоксин оказывает прямое повреждающее действие на ацинарные клетки, усугубляет эндотоксемию, нарушает баланс между про- и противовоспалительными цитокинами, участвует в активации перекисного окисления липидов, процесса апоптоза, активирует звездчатые клетки, липоциты, фактор роста TGF  $\beta_1$ . В эксперименте показано, что у мышей, получавших алкоголь, введение эндотоксина вызывает выраженный воспалительный некроз ПЖ, а при повторных введениях — фиброз [9]. При этом отмечено взаимное усиление стимулирующего воздействия алкоголя и липополисахаридов на звездчатые клетки [10]. Все это усугубляет повреждение и способствует усилению процессов фиброза ткани ПЖ.

Таким образом, первоначальные нарушения полостного пищеварения при ХП приводят к формированию СИБР, который становится патогенетическим фактором прогрессирования ХП и усугубляет его клинические проявления. Все описанные механизмы замыкаются в порочные круги.

## МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ СИНДРОМА ИЗБЫТОЧНОГО БАКТЕРИАЛЬНОГО РОСТА

Клинические проявления СИБР неспецифичны и позволяют только предполагать диагноз. К ним относятся боли и дискомфорт в области живота, вздутие, диарея и /или признаки мальабсорбции, такие как прогрессирующее похудание, нарушение всасывания ряда важнейших витаминов, особенно фолиевой кислоты и цинакобаламина и микроэлементов — кальция, железа.

Лабораторно-инструментальные методы диагностики СИБР многочисленны, имеют разную чувствительность, специфичность и доступность.

«Золотым стандартом» диагностики СИБР считается прямой метод — интестиноскопия с аспирацией содержимого тонкой кишки и посевом аспирата на питательную среду. Метод позволяет с высокой степенью достоверности выявить СИБР, оценить степень тяжести, определить вид бактерий и установить их чувствительность к антибактериальным препаратам.

Избыточный бактериальный рост диагностируется в случае, если количество бактерий превышает  $10^5$  КОЕ/мл.

Выделяют три степени выраженности СИБР в зависимости от характера и количества микрофлоры в тонкой кишке [5]:

I степень — при наличии увеличения аэробной нормальной кишечной микрофлоры ( $> 10^5 - 10^6$  КОЕ/г);

II степень — увеличение аэробной нормальной микрофлоры кишечника и появление анаэробных бактерий ( $> 10^6 - 10^7$  КОЭ/г);

III степень — преобладание анаэробной флоры (обсемененность на уровне  $10^9$  КОЕ/г и более).

Вместе с тем с применением этого метода связан ряд трудностей. Прежде всего технических, поскольку проведение интестиноскопии требует общей анестезии, наличия двухбаллонного интестиноскопа, высокой квалификации врача-эндоскописта, мощной бактериологической службы, решения проблемы быстрой доставки биоматериала в лабораторию и т. д. Кроме того, довольно длителен период ожидания результатов, зависящий от получаемой культуры, ее скорости роста, возможности идентификации и проведения тестов по определению чувствительности к антибактериальным препаратам. Высока стоимость исследования.

В этой связи внимание привлекают непрямые методы. К ним относятся тесты, в основу которых положено изучение метаболитов микрофлоры. Большое распространение в научных и клинических целях получили дыхательные тесты с углеводородсодержащими субстратами (лактоулоза, глюкоза, ксилроза) [3]. Они основаны на способности кишечных бактерий метаболизировать эти вещества с выделением водорода и /или метана, которые регистрируют в выдыхаемом воздухе. В норме водород и метан должны метаболизироваться толстокишечными бактериями, появление этих веществ раньше, чем они достигают толстой кишки, является маркером СИБР.

Метод применим только для ориентировочного определения степени бактериального обсеменения тонкой кишки. Этот показатель находится в прямой зависимости от концентрации водорода в выдыхаемом воздухе натошак. Одной из диагностических проблем, возникающих при проведении дыхательных тестов, является наличие двух пиков содержания водорода в выдыхаемом воздухе: ранний пик — тонкокишечный и поздний — толстокишечный. Время появления водородных пиков связано с индивидуальными особенностями двигательной активности кишки. Преимуществами этого теста являются неограниченный доступ к бактериям всех отделов пищеварительного тракта, хорошая корреляция скорости продукции водорода в пищеварительном тракте и скорости выделения водорода легкими. Дыхательный тест относится к неинвазивным, быстрым и сравнительно дешевым. Этим же методом можно мониторировать результаты лечения

различными препаратами, подавляющими рост избыточной флоры в тонкой кишке [11].

Одним из методов диагностики состояния микробиоценоза кишечника является определение короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК), являющихся метаболитами в основном анаэробных родов микроорганизмов, методом газожидкостного хроматографического анализа. Данный способ позволяет быстро и точно оценить состояние индигенной микрофлоры; обладает высокой чувствительностью и специфичностью; обеспечивает достаточную точность в оценке основных аэробных и анаэробных популяций микроорганизмов с указанием их родовой принадлежности.

Диагностическим критерием СИБР в тонкой кишке является повышение концентрации КЦЖК более 0,078 мг/г и изменение их качественного состава, свидетельствующее об активации тех или иных родов микроорганизмов [11].

Метод газовой хроматографии и масс-спектрометрии основан на определении компонентов бактериальных клеток, появляющихся в результате их отмирания или атаки компонентов иммунной системы. В качестве маркеров используют минорные липидные компоненты мембран микробов. По их содержанию и количеству можно определить 170 видов аэробных и анаэробных бактерий и грибов в различных биологических средах. К недостаткам этого метода относятся особенности компьютерной диагностики, большая стоимость исследования [3; 11].

## ЛЕЧЕНИЕ

Лечение ХП направлено на устранение боли, коррекцию экзокринной и эндокринной недостаточности ПЖ.

Основные мероприятия, направленные на купирование боли:

- исключение алкоголя и табакокурения;
- лечебное питание;
- назначение ненаркотических и наркотических анальгетиков;
- назначение антисекреторных (ингибиторы протонной помпы (ИПП),  $H_2$ -блокаторы) и спазмолитических препаратов.

Применение анальгетиков остается одним из главных методов купирования боли у больных ХП. Наиболее часто употребляемыми препаратами являются кетанол, трамадол, метамизол, парацетамол. Купирование боли наиболее эффективно при сочетании ненаркотических анальгетиков со спазмолитиками.

Ведущим механизмом развития болевого синдрома при ХП является повышение давления в протоковой системе ПЖ вследствие увеличения объема секреции и затруднения оттока панкреатического сока. Блокада синтеза соляной кислоты ИПП или  $H_2$ -блокаторами приводит к повышению рН

в ДПК и, как следствие, к уменьшению образования естественных стимуляторов панкреатической секреции — секретина и холецистокинина, что обеспечивает «функциональный покой» ПЖ. В основе анальгетического эффекта спазмолитиков и холинолитиков (дротаверин, мебеверин, папаверин, платифиллин и др.) лежит разрешение спазма протоков, сфинктера Одди, препятствующего оттоку панкреатического секрета.

Функциональный покой ПЖ также может быть обеспечен препаратами панкреатина. Этот эффект связывают с торможением панкреатической секреции посредством дуоденопанкреатического механизма отрицательной обратной связи. В его основе — разрушение релизинг-пептидов, являющихся стимуляторами секреции секретина и холецистокинина в кровь, и, следовательно, секреции ПЖ. Однако при выраженной гиперферментемии применение препаратов панкреатина не рекомендуется.

Ключевым показанием для назначения препаратов панкреатина при ХП является коррекция внешнесекреторной недостаточности. На ранних стадиях развития ХП ферментные препараты назначаются курсами, главным образом в период рецидива с целью коррекции симптомов диспепсии, которые развиваются в результате вторичной ферментативной недостаточности, связанной с инактивацией или разрушением ферментов ПЖ при снижении интрадуоденального уровня pH ниже 5,5 и/или в результате микробной контаминации двенадцатиперстной кишки. Для ее преодоления наряду с ферментными препаратами показано назначение антисекреторных средств (ИПП), про- и пребиотиков.

На поздних стадиях развития ХП необходима постоянная заместительная терапия с использованием высоких доз ферментных препаратов. Наиболее эффективными являются панкреатические ферменты, выпускаемые в виде энтеросолюбильных мини-микросфер, помещенных в желатиновые капсулы. Доза препарата подбирается индивидуально с учетом выраженности внешнесекреторной недостаточности, определяемой по уровню эластазы-1

в кале. Панкреатическая эластаза-1 специфична для ПЖ человека, не разрушается при транзите по кишечнику. Для проведения теста не требует прерывания ферментной заместительной терапии, однако при диарее возможен ложноположительный результат. Критерием экзокринной недостаточности средней и легкой степени является уровень панкреатической эластазы-1 100–200 мкг/г кала, при снижении ниже 100 мкг/г кала речь идет о тяжелой степени. При тяжелой панкреатической недостаточности рекомендовано назначение в основной прием пищи не менее 25000–40000 ЕД липазы, в промежуточные приемы пищи — 10000–25000 ЕД. Соответственно суточная доза составляет в среднем 100000–150000 ЕД липазы и более.

При недостаточной эффективности высоких доз панкреатических ферментов следует оценить роль факторов, вызывающих вторичную экзокринную недостаточность ПЖ, и воздействовать на них. Наиболее значимой причиной неэффективности ферментозаместительной терапии является сопутствующий СИБР [4]. Теоретически при назначении адекватной дозы ферментов происходит восстановление переваривания и дополнительная коррекция СИБР не требуется. Оказалось, что примерно в половине случаев так и происходит [6]. Поэтому назначение адекватной дозы ферментных препаратов является базовым лечением при ХП с экзокринной недостаточностью ПЖ. Если устранить стеаторею и метеоризм не удастся, показано дополнительное назначение препаратов для лечения СИБР. При выраженных симптомах его начинают с деконтаминационной терапии с использованием антибактериальных препаратов (рифаксимин, ципрофлоксацин, нифуроксазид, ко-тримоксазол, фуразолидон и др.), которые назначаются в общепринятых терапевтических дозах курсами продолжительностью 7–10 дней. Обязательно включение в состав комплексной терапии СИБР про- и пребиотиков.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Рекомендации Научного общества гастроэнтерологов России по диагностике и лечению хронического панкреатита (приняты 11 съездом НОГР 2 марта 2011 г. на заседании Российского панкреатического клуба) // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. — 2011. — № 7. — С. 122–129.
2. *Dominguez-Munoz J.E.* Pancreatic enzyme therapy for pancreatic exocrine insufficiency // *Curr. Gastroenterol. Rep.* — 2007. — Vol. 9, № 2. — P. 116–122.
3. *Денисенко Т.Л., Перфилова К.М., Ефимова Е.И., Бокарев А.А.* Бактериологическая диагностика синдрома избыточного бактериального роста при хронических панкреатитах // *Мед. альманах.* — 2010. — № 2. — С. 239–241.
4. *Белоусова Е.А.* Синдром избыточного бактериального роста при хроническом панкреатите // *РМЖ.* — 2009. — № 5. — С. 317–321.
5. *Кучерявый Ю.А., Оганесян Т.С.* Синдром избыточного бактериального роста // *РЖГТК.* — 2010. — № 5. — С. 63–68.
6. *Beger H.G. et al.* The Pancreas: an integrated textbook of basic science, medicine and surgery. — 2<sup>nd</sup> ed. — Blackwell, 2008.
7. *Мамаев С.Н., Лукина Е.А., Шульпекова Ю.О. и др.* Регуляция воспаления и фиброза печени цитокинами при ее хронических поражениях // *Клин. и лаборат. диагностика.* — 2001. — № 12. — С. 37–39.
8. *Лоранская И.Д., Батюхо Т.А., Субботина О.А.* Нарушения иммунного ответа у больных хроническим панкреатитом // *Эксперим. и клин. гастроэнтерол.* — 2008. — № 7. — С. 18–23.
9. *Perides G., Tao X., West N. et al.* A mouse model of ethanol dependent pancreatic fibrosis // *Gut.* — 2005. — Vol. 54. — P. 1461–1467.
10. *Vonlaufen A., Xu Z.H., Joshi S. et al.* Bacterial endotoxin — a trigger factor for alcoholic pancreatitis? Findings of a novel physiologically relevant model // *Pancreas.* — 2006. — Vol. 33. — P. 505.
11. *Ардатская М.Д.* Синдром избыточного бактериального роста и нарушение процессов пищеварения и всасывания // *Поликлиника.* — 2009. — № 2. — С. 38–40.